

ТОНУС КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ И СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ МИОКАРДА КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС, В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ РЕСВЕРАТРОЛА ИХ МАТЕРЯМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Беляева Л.Е., Павлюкевич А.Н., Лигецкая И.В.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Актуальность. Воздействие различных стрессоров на организм во время беременности делает сердечно-сосудистую систему потомства уязвимой к действию патогенов в постнатальном периоде [1], что обосновывает необходимость поиска средств для минимизации нарушений, обусловленных пренатальным стрессом. Ранее нами было показано, что ресвератрол (РСВ), вводимый крысам во время беременности на фоне моделирования у них хронического стресса, ограничивает выраженность нарушений поведения их потомства [2]. **Цель работы** – оценить возможность использования РСВ у беременных крыс для профилактики нарушений тонуса сосудов сердца и его сократительной активности у их пренатально стрессированного потомства.

Материал и методы. Беспородных самок и самцов крыс высаживали в клетки в соотношении 1:1. После наступления беременности из самок формировали группы «контроль» и «стресс». Крыс группы «стресс» подвергали воздействию различных стрессоров со 2-го по 16-й дни беременности, как это было описано ранее [1]. Половине беременных крыс каждой группы в течение всего периода их беременности утром, натощак, в одно и то же время вводили РСВ (Sigma, USA), в растворе 0,5% карбоксиметилцеллюлозы из расчета 10 мг/кг, второй половине – эквивалентный объем карбоксиметилцеллюлозы. Потомство крыс в возрасте 3 месяцев наркотизировали нембуталом (60 мг/кг, в/брюшинно) и на препаратах сердец крыс, изолированных по методу Лангендорфа и сокращающихся в изометрическом режиме, изучали сократительную функцию миокарда и тонус коронарных сосудов а) в условиях интактной NO-синтазы; б) при ее ингибировании с помощью L-NAME, «Sigma», USA, Lot 98H1427, 60 мкМ/л; в) при ее ингибировании с помощью S-метилизотиомочевина (S-MT, 10 мкМ/л в перфузионном растворе, Sigma, США). Статистическую обработку цифровых данных, представленных в виде Ме; (15%; 85%), проводили с помощью программы «Statistica 10.0». Данные сравнивали с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых групп, считая различия статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Введение РСВ крысам группы «контроль» не сопровождалось статистически значимыми изменениями коронарного перфузионного давления (КПД) и развиваемого внутрижелудочкового давления (РВД) при перфузии сердец, изолированных из организмов их

потомства-самцов и самок. Введение РСВ беременным крысам группы «стресс» привело к тому, что значения КПД в сердцах их 3-месячного потомства самцов, сниженные при объемной скорости коронарного потока (ОСКП) 10 и 15 мл/мин. (сравнение с показателями, зарегистрированными при перфузии сердец группы «потомство-стресс-самцы»), восстанавливались и не отличались от значений, полученных при перфузии сердец самцов, родившихся у контрольных интактных крыс; РВД также увеличивалось. У пренатально стрессированных самок снижения КПД зарегистрировано не было при всех изучаемых уровнях ОСКП; под влиянием РСВ КПД также не изменялось, в то время как РВД возрастало. Такое действие РСВ могло быть обусловлено его способностью повышать активность сиртуина-1 (SIRT1) в миокарде, активировать Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматического ретикулума, оказывать антиоксидантное и противовоспалительное действие, а также восстанавливать оптимальный уровень и действие NO в миокарде пренатально стрессированных крыс.

Добавление L-NAME в раствор при перфузии изолированных сердец самцов, родившихся у крыс группы «стресс», привело к приросту КПД при всех изучаемых уровнях КПД. Однако, если при перфузии сердец контрольного потомства-самцов под влиянием L-NAME средний прирост КПД составил 36,3% (сравнение со значениями КПД, полученными при перфузии сердец соответствующей группы в условиях интактной NO-синтазы), то в группе «контроль+РСВ+L-NAME» этот прирост составил 71,1%, а в группе «стресс+РСВ+L-NAME» - 91,8%. Сопоставление среднего прироста КПД под влиянием S-MT в сердцах самцов групп «стресс» и «стресс+РСВ» при всех изучаемых уровнях ОСКП показало, что в сердцах группы «стресс» он составил 15,5%, а в сердцах группы «стресс+РСВ» - всего 7,2%. Это косвенно свидетельствует о повышении сниженной активности eNOS и снижении повышенной активности iNOS в коронарных сосудах самцов, матери которых подвергались стрессу во время беременности, но получавшими при этом ресвератрол. По-видимому, введение ресвератрола во время стресса беременным самкам вызывает стойкую репрессию гена iNOS как благодаря SIRT1-зависимым механизмам, например, вследствие деацетилирования субъединицы p65 ядерного фактора транскрипции NF-kB, так и благодаря SIRT-1 независимым механизмам, с помощью посттрансляционной модификации активности гена iNOS путем изменения стабильности мРНК iNOS.

При перфузии изолированных сердец потомства-самок в условиях добавления в перфузионный раствор L-NAME средний прирост КПД (сравнение с данными КПД, полученными в сердцах крыс с интактной NO-синтазой) составлял: в сердцах группы «потомство-контроль» - 35,8%; в сердцах группы «потомство-стресс» - 18,2%; в сердцах группы «потомство-контроль+РСВ» - 15,7%; в сердцах группы «потомство-стресс+РСВ» - 67,4%. Поскольку статистически значимый прирост КПД при перфузии сердец крыс с ингибированием iNOS посредством добавления S-MT в перфузионный

раствор отсутствовал, полученные данные косвенно свидетельствуют о том, что, во-первых, пренатальный стресс способствовал уменьшению образования NO эндотелиоцитарной NO-синтазой в коронарных сосудах самок, и, во-вторых, введение РСВ беременным крысам, подвергавшимся стрессу во время беременности, способствовало повышению продукции оксида азота eNOS в коронарных сосудах их потомства-самок.

Ингибирование NO-синтазы в сердцах, изолированных из организмов потомства контрольных крыс, получавших ресвератрол во время беременности, сопровождалось снижением РВД у самцов – на 38,6%, а у самок – на 14,5% (сравнение с РВД при перфузии сердец крыс соответствующей группы в условиях интактной NO-синтазы). В сердцах крыс, родившихся у матерей, получавших ресвератрол во время беременности на фоне стресса, процент снижения РВД при добавлении в перфузионный раствор L-NAME составлял: у самцов – 17,0% и у самок – 12,0%. Поскольку при селективном ингибировании iNOS статистически значимых изменений РВД во всех группах зарегистрировано не было, логично предположить, что ресвератрол, вводимый в организм беременных крыс на фоне стресса, способствовал повышению продукции оксида азота именно эндотелиоцитарной NO-синтазой в миокарде их половозрелого потомства.

Вывод. Ресвератрол, вводимый беременным крысам на фоне моделирования у них хронического стресса, ограничивает выраженность NO-зависимых нарушений тонуса коронарных сосудов у потомства, перенесшего пренатальный стресс.

Литература:

1. Половые особенности нарушений тонуса сосудов сердца и его сократительной активности у потомства крыс, перенесших хронический стресс во время беременности / Л. Е. Беляева [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2016. – Т. 15, № 15. – С. 7–17.
2. Ресвератрол предупреждает нарушения поведения крыс, перенесших пренатальный стресс / Л. Е. Беляева [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 37–47.